

## COMPOSITION FOR ENTERIC CANAL WASH AND ENTERIC CANAL WASH

**Publication number:** JP3206046

**Publication date:** 1991-09-09

**Inventor:** KIMURA ISAMI; KAMIYA AKIYOSHI; SHIRAISHI  
SUMIHIRO; SATO MAKOTO

**Applicant:** MORISHITA PHARMA

**Classification:**

- international: A61K31/19; A61K9/08; A61K31/715; A61K31/77;  
A61K33/14; A61P1/00; A61P1/10; A61K31/185;  
A61K9/08; A61K31/715; A61K31/74; A61K33/14;  
A61P1/00; (IPC1-7): A61K9/08; A61K31/19;  
A61K31/715; A61K31/725; A61K31/77; A61K33/14

- European:

**Application number:** JP19900002305 19900108

**Priority number(s):** JP19900002305 19900108

Report a data error here

### Abstract of JP3206046

**PURPOSE:** To obtain the subject composition easy to take, low in water absorption, free from influence on the balance of electrolytes in the body and showing excellent effects by mixing a water-soluble polymer with sodium salt of an organic acid, potassium salt of an organic acid, sodium chloride, etc., respectively in a specified amount. **CONSTITUTION:** A composition composed of 10-150g one or more water-soluble polymer selected from polyethylene glycol, dextran, dextrin, hydroxyethylstarch, polydextrose, gum arabic, pullulan and pectin, 5-60mmol sodium salt of an organic acid, 0-12mmol potassium salt of an organic acid, 7-60mmol sodium chloride, 0-12mmol potassium chloride and 0-20mmol sodium sulfate and having 2-12mEq potassium ion content. Polyethylene glycol and citric acid are especially preferable as the water-soluble polymer and as the organic acid respectively. By dissolving the above-mentioned composition in water, an enteric canal wash is prepared.

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

⑨ 日本国特許庁(JP)

⑩ 特許出願公開

⑪ 公開特許公報(A)

平3-206046

⑫ Int. Cl.<sup>3</sup>A 61 K 31/715  
9/08

識別記号

ACQ

A  
U

庁内整理番号

7431-4C

7624-4C

7624-4C

6971-4C

7431-4C

7431-4C

7431-4C

⑬ 公開 平成3年(1991)9月9日

31/19

31/725

31/77

33/14

ACJ

審査請求 未請求 請求項の数 2 (全6頁)

⑭ 発明の名称 腸管洗浄液用組成物及び腸管洗浄液

⑮ 特 願 平2-2305

⑯ 出 願 平2(1990)1月8日

⑰ 発 明 者 木 村 伊 佐 美 滋賀県蒲生郡竜王町山面35番地334  
 ⑱ 発 明 者 神 谷 明 美 滋賀県野洲郡野洲町大篠原1823-1  
 ⑲ 発 明 者 白 石 澄 廣 滋賀県大津市瀬田橋本町200番地24号  
 ⑳ 発 明 者 佐 藤 誠 滋賀県守山市播磨田町166-40  
 ㉑ 出 願 人 森下製薬株式会社 大阪府大阪市中央区道修町3丁目3番88号

## 明 細 書

## 1. 発明の名称

腸管洗浄液用組成物及び腸管洗浄液

## 2. 特許請求の範囲

(1) ポリエチレングリコール、デキストラン、デキストリン、ヒドロキシエチルスターチ、ポリデキストロース、アラビアゴム、プルラン及びベクテンから成る群から選ばれた少なくとも1種の水溶性高分子、有機酸のナトリウム塩、有機酸のカリウム塩、塩化ナトリウム、塩化カリウム並びに硫酸ナトリウムが、相対的に下記の範囲内で含まれることを特徴とする腸管洗浄液用組成物。

水溶性高分子	10～150 g に対し
有機酸のナトリウム塩	5～60 mmol
有機酸のカリウム塩	0～12 mmol
塩化ナトリウム	7～60 mmol
塩化カリウム	0～12 mmol
硫酸ナトリウム	0～20 mmol
但し、有機酸のカリウム塩と塩化カリウムが同時に0の場合はなく、カリウムイオンと	

して、2～12 mmolを含む。

(2) 第1項記載の腸管洗浄液用組成物を水に溶かしてなる腸管洗浄液。

## 3. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

本願発明は、腸管洗浄液用組成物とその組成物を水に溶かしてなる腸管洗浄液に関する。

(従来の技術)

腸管の洗浄は、大腸内視鏡検査や二重造影バリウム注腸検査において正確な診断結果を得るためにも、また下部消化器の外科手術において術後の感染を予防するためにも極めて重要な前処置である。

この洗浄法として、従来、ブラウン法が用いられていた。この方法は、低張液あるいは流動食で数日間食事制限をしたのち下剤を投与し、さらに検査又は手術の直前に大量の温水で高圧浣腸して大腸内を洗浄する方法である。しかし、この方法は長時間を要し、患者にとって苦痛であること、さらに体液の電解質バランスや栄養状態に悪

## 特開平3-206046 (2)

影響を及ぼす等の欠点がある。

そこで生理食塩水をベースにした電解質液を大量に急速服用する方法が提案され、大腸内視鏡検査等の前処置法として効果的であると報告されている (J. Hewitt, et al., Lancet, 2, 337 (1973))。

しかしこの方法は、7~12ℓもの大量の電解質液を服用することから患者にとって苦痛であるのみならず、かなりのナトリウムイオン、塩素イオン及び水分の吸収が生じ、塩分や水分を正常に排泄できない腎疾患患者や高齢者に対して禁忌である。

その後、生体の電解質バランスを正常に保つ目的で、塩化ナトリウム、塩化カリウム及び炭酸水素ナトリウムからなるバランスのとれた電解質組成液 (B.E.S.: Balanced Electrolyte Solution) が提案された。このB.E.S.は、生体の電解質バランスに大きな影響を及ぼさないが、かなりの水分吸収を伴う。

そのような水分吸収を少なくするため、浸透圧調節剤としてマンニトールを添加した電解質組成

液が提案され、その有効性が確かめられた。しかし、この組成液中のマンニトールは腸内細菌によって分解されて水素ガスを発生し、大腸ポリペクトミー施行中の大腸内爆発事故が報告されている (H.A. Sigard, et al., Gastroenterology, 72, 1307 (1979))。

デイビス (Davis) らは、浸透圧調節剤としてマンニトールの代わりに難吸収性のポリエチレングリコールを用いた電解質組成液を提案した。さらに、ナトリウムイオンの吸収を抑制するため、この電解質組成液の塩化ナトリウムの一部を硫酸ナトリウムに置き換えた特殊組成電解質液 (商品名、ゴライトリー (Golytely)) を提案し、その有用性を確認している (G.B. Davis, et al., Gastroenterology, 79, 991 (1980))。

しかし、このGolytelyは大量の硫酸ナトリウムを含んでいるため強い苦味を至し、腸管の洗浄を目的とするような大量服用には不都合である。

そこで、Golytelyの電解質組成から硫酸ナトリウムを除き、その代わりにポリエチレングリコー

ルを増量して浸透圧を等量に調整した新特殊組成電解質液が提案された (NO 87/00154)。

この腸管洗浄液は、苦みが少なく、水分及び電解質イオンの吸収も少ないと記載されているが、Golytelyの処方と比較して、ポリエチレングリコールの濃度が高いため服用時に滑り感があること、ナトリウムイオン濃度が低いため、生体内のナトリウムイオンが拮抗され、体内の電解質バランスに影響を及ぼすことが予測される。また、炭酸水素イオンが含まれていることから製剤学的に不安定なため、用時の調整が必要となり、多量のポリエチレングリコールの溶解に手間取るなどの欠点がある。

(発明が解決しようとする課題)

本発明の課題は、従来の技術の欠点を克服すること、すなわち、服用し易く、水分の吸収が少なく、体内の電解質バランスに影響を与えず、優れた効果を示す腸管洗浄液を容易に調製することができる組成物を提供すること、さらには、そのような特長を有する製剤学的に安定な腸管洗浄液

を提供することである。

(課題を解決するための手段)

本発明者らは、上記課題を解決するため、先ず、従来の腸管洗浄液に使用されている各成分の作用、効果、その必要性についてイヌ及びラットを用いて詳細な検討を行い、さらに未使用の成分の可溶性について調査研究した。

その結果、腸管洗浄液中の炭酸水素イオンの濃度により血液pHが明らかに影響を受けること、炭酸水素イオンの代替物として有機酸イオンを用いると血液pHに全く影響を与えないこと、体内の電解質バランスに影響を与えないカリウムイオンの好ましい濃度範囲は2~12mEq/ℓと比較的狭いこと、塩素イオン濃度の好ましい範囲は1~60mEq/ℓであること、最後に、ナトリウムイオン、有機酸イオン及び水溶性高分子で水溶液の浸透圧を好ましい範囲 270~350 mOsmに調整すればよいことが判明した。それらの知見に基づいて所期の目的を達成する本発明を完成することができた。

すなわち、本発明の第1は、ポリエチレング

## 特開平3-206046 (3)

リコール、デキストラン、デキストリン、ヒドロキシエチルスターチ、ポリデキストロース、アラビアゴム、プルラン及びペクチンから成る群から選ばれた少くとも1種の水溶性高分子、有機酸のナトリウム塩、有機酸のカリウム塩、塩化ナトリウム、塩化カリウム並びに硫酸ナトリウムが、相対的に下記の範囲内で含まれることを特徴とする腸管洗浄液用組成物を提供するものであり、その第2は、第1の発明の組成物を水に溶かしてなる腸管洗浄液を提供するものである。

水溶性高分子	10～150 g に対し
有機酸のナトリウム塩	5～60 mmol
有機酸のカリウム塩	0～12 mmol
塩化ナトリウム	7～60 mmol
塩化カリウム	0～12 mmol
硫酸ナトリウム	0～20 mmol

但し、有機酸のカリウム塩と塩化カリウムが同時に0の場合はなく、カリウムイオンとして、2～12 meq含む。

を用いて微粉末とし篩にかける。ついで各成分を前記範囲内の割合で、混合槽を使用して均一に混合し、分注機を用いて、必要に応じ、例えば腸管洗浄液1L、2L、3L又は4L用として分包すればよい。

また、本願発明の腸管洗浄液の製造に際しては通常の輸液製造法に準拠すればよい。なお、濃度については、等張液の約4倍の高濃度から等張付近の濃度（浸透圧、290 mmHg前後）まで使用時の希釈倍率に対応させて任意に選択することができる。

本願発明の腸管洗浄液用組成物は、好みに応じて甘味料、香料等を添加してもよい。

以下、実施例と試験例を挙げて本願発明を具体的に説明する。

## 〔実施例1〕

塩化ナトリウム（日局品）、塩化カリウム（日局品）及びクエン酸ナトリウム（日局品）をスクリーン径500 $\mu$ mの篩で篩過した後、VI-500型混合槽（徳島工作所製）に塩化ナトリウム35.0

本願発明で用いられる有機酸のナトリウム塩及びカリウム塩の有機酸の種類としては、酢酸、乳酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、酒石酸等が好適である。

前記水溶性高分子としてはポリエチレングリコールが特に好ましく、有機酸としてはクエン酸がより好ましい。

さらに、本発明の好ましい成分による好ましい組成範囲を例示すれば、次のとおりである。

## ポリエチレングリコール4000（日局品）

50～120 g に対し、

クエン酸ナトリウム	20～60 mmol
塩化ナトリウム	20～50 mmol
塩化カリウム	4～12 mmol
硫酸ナトリウム	0～20 mmol

（但し、塩化カリウムは、その一部ないし全部を当量換算によりクエン酸カリウムで置換してもよい。）

本願発明の腸管洗浄液用組成物を製造するにあたっては、先ず、各成分それぞれについて粉砕機

kg、塩化カリウム32.4 kg及びクエン酸ナトリウム309 kgを投入し、20分間混合して電解質混合末を製した。また、塊状のポリエチレングリコール4000（日局品）を粉砕機ビンミル（奈良機械特製）で粉砕し、スクリーン径500 $\mu$ mの篩で篩過し、ポリエチレングリコール4000粉砕品を製した。

さらに、ポリエチレングリコール4000粉砕品225 kgと上記電解質混合末36.6 kgをVI-500型混合槽に入れ20分間混合して均一混合物を得た。この混合末210 kgを自動定量供給機FA-400型（大和製薬製）を用いて、ポリエステル、ポリエチレン及びアルミ箔で構成されたアルミ袋に充填し、1袋中174.4 gを含有する腸管洗浄液用組成物（2L用）を1200包得た。なお、1包の充填量は、必要に応じて変えることができる。

## 〔実施例2〕

実施例1で製造した電解質混合末36.6 kgとポリデキストロース225 kgをVI-500型混合槽に投入し、30分間混合して均一混合末を得た。この混合末210 kgを実施例1と同様にして1包中174.4

## 特開平3-206046(4)

gの混合末を含有する腸管洗浄液用組成物(2g用組成物)を得た。

(実施例9~11)

実施例1と同様にして、第1表に示した腸管洗浄液用組成物(2g用)を得た。

(余 白)

第1表 組成(g)

	実施例 No								
	3	4	5	6	7	8	9	10	11
ポリエチレングリコール4000	220	180	180	170	140	120	0	0	140
デキストラン40	0	0	0	0	0	0	440	0	0
ヒドロキシエチルスターチ	0	0	0	0	0	0	0	360	0
クエン酸ナトリウム	5.88	11.8	11.8	14.7	17.6	20.6	20.6	20.6	11.8
塩化ナトリウム	2.34	2.92	3.50	3.50	4.09	4.67	2.34	2.34	2.92
塩化カリウム	1.49	1.49	1.49	1.49	1.49	1.49	1.49	1.49	1.49
硫酸ナトリウム	0	0	0	0	0	0	0	0	5.88

## 〔実施例12〕

内用量 100gの脱脂粉付溶解槽にポリエチレングリコール4000を7500g、塩化ナトリウム 117g、塩化カリウム74.6g及び日局クエン酸ナトリウム 1030gを入れ、攪拌しながら蒸留水を加えて溶解し、全量を 100gとする。この溶解液を合成樹脂製容器に2gずつ分注し、2g用腸管洗浄液50個を得た。

## 〔比較例〕

比較試験に用いるため、実施例12と同様にして、従来の前記腸管洗浄液BES、Golytely及び生理食塩水を調製した(第2表)。

第2表 各液2g中の組成(g)

	BES	Golytely	生理食塩水
ポリエチレングリコール3350	0	118	0
炭酸水素ナトリウム	5.04	3.37	0
塩化ナトリウム	12.9	2.93	18.0
塩化カリウム	1.49	1.49	0
硫酸ナトリウム	0	11.4	0

## 〔試験例1〕洗浄効果

実施例1、2、3、4、8、10及び11で得た組成物(2g用)をそれぞれ蒸留水に溶解し、全量2gずつの腸管洗浄液を得た。これらの腸管洗浄液とGolytelyの洗浄効果をラットを用いて調べた。

24時間絶食した8~10週齢のSD系雄性ラットを1群5匹用い、各洗浄液の20ml/kgを10分間隔で15回経口投与した。最終投与から10分後に、盲門部から直腸までの全腸管内容物を採取し、その乾燥重量を測定した(第3表)。

本発明組成物の腸管洗浄液、Golytelyともに良好な洗浄効果を示した。

(余 白)

第3表

	乾燥重量 (mg)	洗浄度 (%)
無処置群	350 ± 41	—
実施例1	111 ± 13	68.3
実施例2	177 ± 20	49.4
実施例3	177 ± 49	49.4
実施例4	108 ± 19	69.1
実施例8	127 ± 20	63.7
実施例10	149 ± 23	57.4
実施例11	125 ± 15	64.3
Golytely	137 ± 30	60.9

## 〔試験例2〕消化管内電解質に及ぼす影響

実施例1、3、4、5、6、7、8及び11の各組成物（2g用）をそれぞれ蒸留水に溶解し、全量2gずつの腸管洗浄液を得た。これらの腸管洗浄液と前記3種の比較液の消化管内電解質に及ぼす影響について調べた。

使用動物及び投与方法は、試験例1と同様にし、最終投与から10分後に、結腸部位の腸管内容物を採取し、遠心分離後、上澄の電解質濃度をナトリ

ウムの、カリウム全自動分析装置 (Nova Bioanalytical, NOVA 1) 及びビクロライドカウンター (平沼, CL-6NP) を用いて測定した。結果を第4表に示したが、本発明組成物の腸管洗浄液、BES及びGolytelyの消化管内電解質に及ぼす影響は小さいと言える。

第4表

	消化管内電解質の変化値 (meq/l)		
	Na <sup>+</sup>	K <sup>+</sup>	Cl <sup>-</sup>
実施例1	-3.8	-1.59	-17
実施例3	-9.2	-5.32	-13
実施例4	-5.6	-3.49	-19
実施例5	-12.4	-4.00	-23
実施例6	-7.1	-2.12	-21
実施例7	-7.7	-2.12	-26
実施例8	-10.6	-1.01	-31
実施例11	-11.1	-2.01	-23
BES	-15.3	-0.49	-22
Golytely	-8.8	-2.12	-28
生理食塩水	-43.0	+7.97	-40

+, -: 各洗浄液中の元の濃度を基準とし、

その増加、減少を示す。

## 〔試験例3〕血清電解質に及ぼす影響

実施例1～11の各組成物（2g用）をそれぞれ蒸留水に溶解し、全量2gずつの腸管洗浄液を得た。これらの腸管洗浄液と前記3種の比較液の血清電解質に及ぼす影響について調べた。

使用動物及び投与方法は、試験例1と同様にし、最終投与から10分後にエーテル麻酔下にて腹部大動脈より採血し、血清電解質濃度を測定した。同時に、pH値と水分吸収の指標となるヘマトクリット値についても測定し、その結果を併せて第5表に示した。

本発明組成物の腸管洗浄液、BES、Golytelyはいずれも血清電解質、血清pH及びヘマトクリット値に殆ど影響を与えなかった。

(余 白)

第5表

	血清電解質濃度 (meq/l)				ヘマトクリット値 (%)
	Na <sup>+</sup>	K <sup>+</sup>	Cl <sup>-</sup>	BCO <sub>2</sub>	
無処置群	148.8 ± 0.7	4.98 ± 0.12	108 ± 0	23.0 ± 0.4	7.43
実施例1	148.1 ± 1.3	5.11 ± 0.18	106 ± 1	28.6 ± 0.9	7.48
実施例2	148.7 ± 0.5	4.87 ± 0.15	110 ± 1	25.6 ± 0.9	7.46
実施例3	148.0 ± 1.2	5.05 ± 0.07	108 ± 1	25.7 ± 0.8	7.44
実施例4	147.3 ± 0.5	4.94 ± 0.13	109 ± 1	24.9 ± 0.6	7.51
実施例5	147.2 ± 0.6	5.01 ± 0.08	108 ± 0	26.9 ± 0.3	7.48
実施例6	146.4 ± 1.1	5.07 ± 0.14	106 ± 1	24.7 ± 1.1	7.41
実施例7	149.5 ± 0.5	4.80 ± 0.11	109 ± 1	25.7 ± 0.5	7.49

## 特開平3-206046 (6)

第 5 表 (続)

	血清電解質濃度 (mmol/L)				ヘマトクリット値 (%)	
	Na <sup>+</sup>	K <sup>+</sup>	Cl <sup>-</sup>	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	pH	
実施例 8	148.9±1.3	4.98±0.08	109±1	26.6±0.8	7.46	40.4±0.7
実施例 9	149.2±0.5	5.12±0.10	107±1	25.1±0.6	7.46	41.9±0.2
実施例 10	149.5±0.6	5.08±0.11	107±1	26.0±0.8	7.41	42.2±0.1
実施例 11	149.9±0.5	4.50±0.19	108±1	26.6±0.4	7.50	40.8±0.6
B E S	152.1±0.3	4.24±0.15	111±1	26.6±0.5	7.45	40.5±0.2
Golytely	148.1±1.0	4.64±0.08	108±1	25.5±0.6	7.49	39.5±0.7
生理食塩水	149.5±0.7	4.62±0.16	119±1	17.7±1.0	7.30	40.8±1.2

## (試験例 4)

年齢22～38才の健康な男女15名に実施例 1, 2, 6 及び 11 の組成物の腸管洗浄液とGolytelyをそれぞれ 100ml 飲用させ、味の評価を行った。

評価方法はアンケート形式で、(A) 美味しかった、(B) まずまずの味だった、(C) 我慢して飲んだ、(D) 不味くて飲めない、の 4 段階で行った。

集計結果を第 6 表に示した。本発明組成物の腸管洗浄液は、いずれもGolytelyに比べ味の改善が認められた。

第 6 表 スコア (人)

	実 施 例 別				Golytely
	1	2	6	11	
A	0	1	0	0	0
B	15	14	13	11	1
C	0	0	2	4	9
D	0	0	0	0	5
計	15	15	15	15	15

## (発明の効果)

本発明の腸管洗浄液用組成物によれば、服用し易く、水分の吸収が少なく、体内の電解質バランスに影響を与えず、優れた効果を示す腸管洗浄液を、使用に際して容易に調製することができる。

また、上記特長を有する本発明の腸管洗浄液は、炭酸水素イオンを含まないことから製剤学的に安定なため、長期保存が可能となり用時調製の手間が省ける。

特許出願人 森下製薬株式会社